

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1907-1908

N° 129

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
CORPS DE NEGRI

(Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale).

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Juillet 1908

PAR

Jean-Marie-Albert BONNARD

AIDE-PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
PRÉPARATEUR DU SERVICE ANTIRABIQUE A L'INSTITUT PASTEUR DE BORDEAUX

Né à Marmande (Lot-et-Garonne), le 10 décembre 1881.

Examineurs de la Thèse	{	MM. FERRÉ,	professeur....	Président.
		MOUSSOUS,	professeur....	Juges.
		MONGOUR,	agrégé.....	
		MANDOUL,	agrégé.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

BORDEAUX
Y. CADORET, IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ
17, RUE POQUELIN-MOLIERE, 17

1908

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1907 1908

N° 129

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
CORPS DE NEGRI

(Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale).

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Juillet 1908

PAR

Jean-Marie-Albert BONNARD

AIDE-PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
PRÉPARATEUR DU SERVICE ANTIRABIQUE A L'INSTITUT PASTEUR DE BORDEAUX

Né à Marmande (Lot-et-Garonne), le 10 décembre 1881.

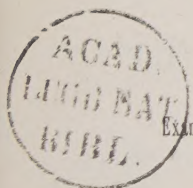
Examinateurs de la Thèse

{	MM. FERRÉ,	professeur....	Président.	
	MOUSSOUS,	professeur....	{	Juges.
	MONGOUR,	agrégé.....		
	MANDOUL,	agrégé.....		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

BORDEAUX
Y. CADORET, IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ
17, RUE POQUELIN-MOLIERE, 17

1908



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. PITRES..... Doyen.

PROFESSEURS

MM. DUPUY.....	} Professeurs honoraires.		
MASSE.....			
MM.		MM.	
Clinique interne	}	Physique biologique et élec- tricité médicale	BERGONIÉ.
PITRES.		Chimie	BLAREZ.
DEMONS.		Histoire naturelle	GUILLAUD.
LANELONGUE.		Pharmacie.....	DUPOUY.
Pathologie et thérapeu- tique générales.....	VERGELY.	Matière médicale.....	BEILLE (chargé)
Thérapeutique.....	ARNOZAN.	Médecine expérimentale ...	FERRÉ.
Médecine opératoire...	VILLAR.	Clinique ophtalmologique..	BADAL.
Clinique d'accouchement ^{ts} .	LEFOUR.	Clinique chirurgicale infan- tile et orthopédie.....	DENUCÉ.
Anatomie pathologique.	COÏNE.	Clinique gynécologique...	BOURSIER.
Anatomie.....	GENTES (chargé)	Clinique médicale des mala- dies des enfants	MOUSSOUS.
Anatomie générale et histologie.....	VIAULT.	Chimie biologique.....	DENIGES.
Physiologie.....	JOLYET.	Physique pharmaceutique..	SIGALAS.
Hygiène.....	LAYET.	Pathologie exotique.....	LE DANTEC.
Médecine légale.....	L. LANDE.		

PROFESSEURS-ADJOINTS :

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	MM. DUBREUILH.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	POUSSON.
Clinique des maladies du larynx, des oreilles et du nez.....	MOURE.
Clinique des maladies mentales.....	RÉGIS

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

SECTION DE MÉDECINE (*Pathologie interne et Médecine légale*).

MM. MONGOUR.	MM. VERGER.	M. CRUCHET.
CABANNES.	ABADIE.	

SECTION DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS

Pathologie externe..	{ MM. BÉGOUIN.	}	Accouchements	{ MM. ANDÉRODIAS.
	{ VENOT.			
	GUYOT.			PERY.

SECTION DES SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Anatomie.....	{ MM. GENTES.	}	Histoire naturelle.....	{ MM. BEILLE.
	{ CAVALIÉ.			
Physiologie.....	GAUTRELET.			MANDOUL.

SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES

Chimie	M. BENECH.	{	Pharmacie.....	{ MM. BARTHE.
				LABAT.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

Pathologie interne.....	MM. RONDOT.
Accouchements.....	PERY.
Physiologie.....	GAUTRELET.
Ophtalmologie.....	LAGRANGE.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

Le Secrétaire de la Faculté : LEMAIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de mon profond amour.

A MON FRÈRE, ROGER BONNARD

Chargé de Cours à la Faculté de Droit de Rennes.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON AMI P. MAURIAC

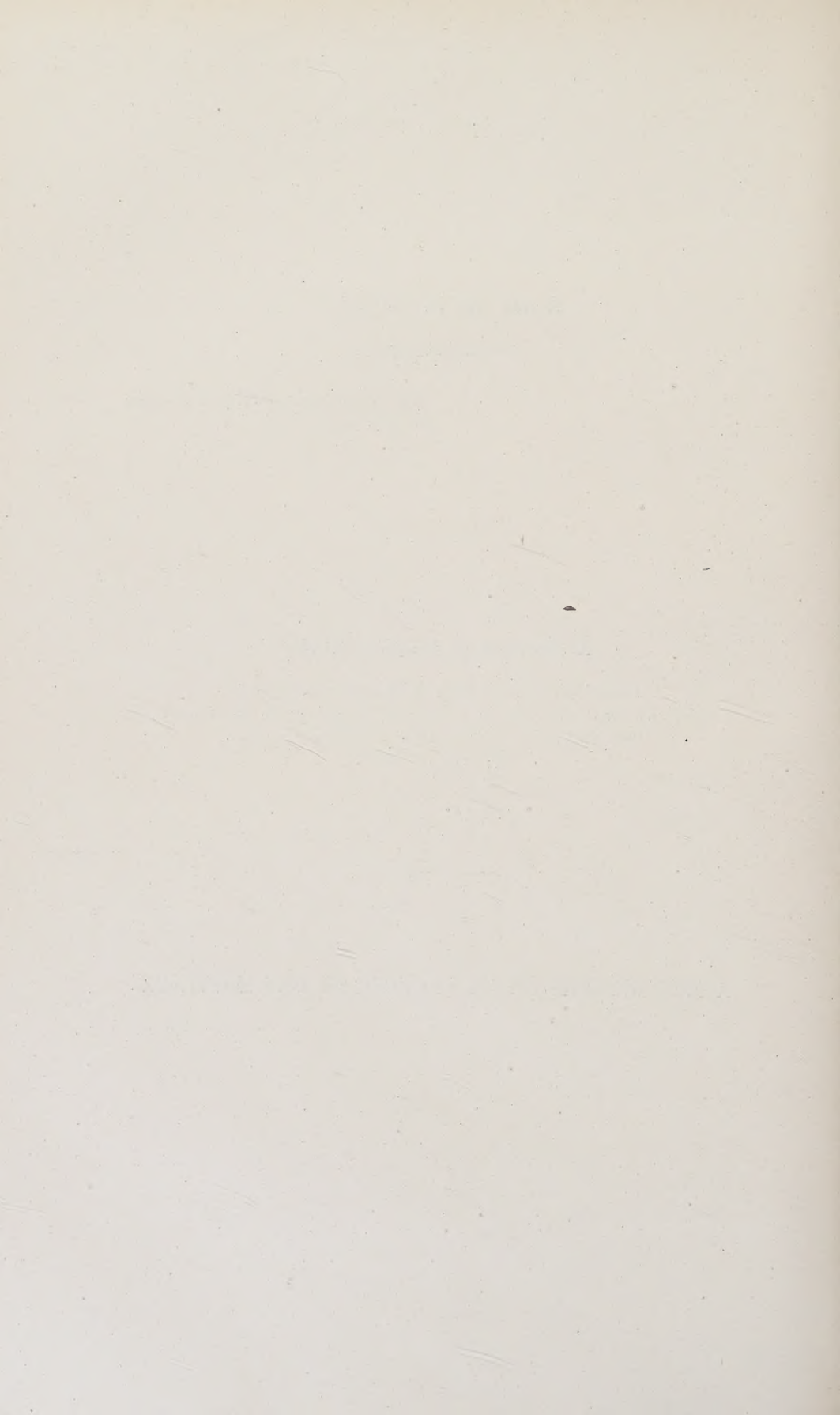
Interne des Hôpitaux.

Gage d'une sincère amitié et d'un entier
dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BUARD

*Préparateur du Laboratoire de Médecine expérimentale,
Chef de Laboratoire de l'Institut Pasteur de Bordeaux,
Chef des travaux du Laboratoire de Médecine coloniale,
Officier d'Académie.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX



A mon Président de Thèse,

MONSIEUR LE DOCTEUR G. FERRÉ

*Professeur de Médecine expérimentale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Directeur de l'Institut Pasteur de la Ville de Bordeaux,
Officier de l'Instruction publique.*

CHER MAÎTRE,

En témoignage de profonde gratitude et de sincère reconnaissance, je vous prie d'accepter la dédicace de ce modeste travail que vous m'avez inspiré. Je l'aurais voulu parfait, car vos bontés pour moi m'ont mis dans une perplexité qu'augmente le désir de n'en être pas indigne.

A. B.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

CORPS DE NEGRI

(Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale).

INTRODUCTION

Depuis longtemps déjà on a cherché une méthode qui permit de porter un diagnostic rapide sur un animal suspect de rage.

Bien des expérimentateurs ont cru trouver dans des lésions anatomo-pathologiques, soit macroscopiques, soit microscopiques, des signes pathognomoniques de la rage. Etudes et recherches sont restées sans résultats d'une valeur absolue. La méthode d'inoculation, telle qu'on la pratique, reste encore et restera jusqu'à nouvel ordre, malgré sa lenteur, la méthode la meilleure et la plus sûre pour porter un diagnostic certain de rage chez des animaux suspects.

Cependant, il y a quelques années, un nouveau procédé de

coloration fit espérer qu'on avait enfin trouvé la solution du difficile problème. Dans les séances du 27 mars et du 14 juillet 1903, Negri annonçait, devant la Société médico-chirurgicale de Pavie, qu'il avait découvert, dans les centres nerveux d'animaux enrégés, un élément intracellulaire qu'il pensait devoir considérer comme l'élément étiologique de la rage. C'était, d'après lui, un protozoaire.

D'après cet auteur, c'était une masse colorée par l'éosine et contenant des corpuscules extrêmement petits, colorés en bleu par le bleu de méthylène.

Volpino reprit cette description et publia une étude plus approfondie au sujet de ces corpuscules colorés par le bleu de méthylène; il trouva qu'ils se présentaient sous des formes différentes qui, d'après lui, correspondaient aux stades d'un cycle évolutif.

Les faits avancés par Negri furent surtout contrôlés par ses compatriotes, Bertarelli, d'Amato, M^{lle} Luzzani, et, d'une façon générale, dans presque tous les Instituts antirabiques d'Italie. L'école allemande publia quelques articles tendant plutôt à combattre les idées de Negri. Les auteurs américains ont publié des statistiques et des moyens rapides de coloration pour mettre le corps de Negri en évidence dans la cellule nerveuse.

Sur l'instigation de M. le professeur Ferré, nous avons repris cette importante question. Résumer d'une façon aussi complète que possible les différents travaux qui ont été publiés jusqu'à ce jour sur le corps de Negri et ajouter aux différents chapitres la modeste contribution des faits que nous avons pu observer, tel sera le sujet de notre travail.

Pour atteindre ce but, dans le premier chapitre, nous étudierons le corps de Negri au point de vue morphologique et biologique.

Nous réunirons dans le chapitre suivant les formules des principaux liquides fixateurs et les procédés de coloration qui nous ont paru les meilleurs.

Nous consacrerons un chapitre à quelques observations que nous avons pu faire.

Nous exposerons dans un quatrième chapitre les interprétations suggérées par la présence de cet élément intracellulaire.

Dans le dernier chapitre, nous réunirons les faits observés en faveur ou contre la spécificité du corps de Negri, ce qui nous permettra d'établir le rôle qu'on doit lui attribuer dans le diagnostic de la rage.

Nous donnerons enfin les conclusions qui découlent de notre travail.

CHAPITRE PREMIER

Morphologie et biologie du corps de Negri.

Avant de commencer l'étude systématique de l'élément intracellulaire que Negri considère comme l'agent étiologique de la rage, nous avons cru qu'il serait intéressant de donner un résumé très détaillé de l'article que Negri fit paraître en 1903 dans le *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*. On pourra ainsi mieux connaître la conception de l'auteur italien.

Par la méthode de Mann, il a remarqué l'existence constante d'un microorganisme dans le système nerveux d'animaux morts de la rage des rues. « Tout nous porte à croire, dit Negri, que celui-ci doit être placé dans la classe des Protozoaires ». Sa distribution dans les centres nerveux est variable avec des causes toujours inconnues. Dans certains cas, on pourrait croire que le lieu d'inoculation a une certaine influence; ainsi en inoculant sous la dure-mère du virus des rues, on trouvera presque toujours ce microorganisme dans la corne d'Ammon.

« La présence de ce Protozoaire est constante chez les différentes espèces d'animaux, atteints de la rage des rues. Tout doute doit être exclu, d'après moi, doute que l'on pourrait élever au sujet de la vraie nature du parasite que j'ai réussi le premier à constater.

» La technique est simple. La méthode de Russell, le mélange de Biondi, la méthode de Foa, toutes donnent également des résultats satisfaisants.

» Le meilleur procédé cependant, c'est-à-dire celui qui montre le mieux le parasite, en le différenciant d'une façon cons-

» tante et même prodigieuse, est la méthode de Mann (éosine, » bleu de méthylène). J'ai *presque* ponctuellement suivi cette » méthode. J'ai pu alors observer des corpuscules qui se trou- » vent dans le protoplasma cellulaire, souvent dans les prolon- » gements et même quelquefois à une assez grande distance du » noyau. Ils montrent la forme de corps petits distinctement » limités. Grâce à la coloration rouge de la méthode de Mann » modifiée, ils se montrent d'une manière très nette sur le pro- » toplasma coloré en bleu ».

Leurs dimensions et leurs formes sont variables. On trouve de petites formes de $1\ \mu$ à $1\ \mu$ et demi; à côté, on peut en rencontrer jusqu'à $27\ \mu$.

Ils peuvent être elliptiques, piriformes, ronds ou triangulaires à coins arrondis. Cependant les formes rondes de 4 à $5\ \mu$ ou bien ovalaires à grand axe de $8-10\ \mu$ et à petit axe de $3-4\ \mu$ sont celles que l'on rencontre le plus fréquemment.

Les formes elliptiques se trouvent généralement dans les prolongements protoplasmiques et toujours leur grand axe dirigé parallèlement à l'axe du prolongement.

« Les formes rondes, selon toute apparence, ne sont prises par » le parasite que dans le cas où il est entouré d'un protoplasma » riche et quand aucune pression mécanique n'empêche sa for- » mation ».

Le nombre des parasites est aussi très variable. Dans certaines cellules, on ne trouve qu'un de ces microorganismes; dans une cellule à côté, on peut en compter jusqu'à 4 et 5 de mêmes dimensions ou de dimensions différentes.

« Ces brèves indications sur la forme, la grandeur et la répar- » tition pourraient, à mon avis, suffire pour caractériser ce » microorganisme.

» Ces corps, dont j'ai accepté sans hésiter la nature parasi- » taire, ont une structure spéciale, c'est le point capital.

» Dans les coupes colorées à la méthode de Mann, il est facile » de constater à l'aide d'un fort grossissement et d'un *éclairage* » *convenable* que les corps en question ne sont nullement des » masses sans structure; on voit en effet qu'elles sont formées

» de particules très fines, ce qui montre bien qu'on n'a pas à faire
» à un artifice de préparation, mais à une structure qui rappelle,
» jusqu'à un certain degré, l'organisation de certains
» parasites de l'homme ou des animaux contre lesquels aujourd'hui
» personne ne fait d'objection.

» Pour voir clairement la structure de ces corps, il faut que la
» coloration soit très bien réussie. L'action trop prolongée de
» l'éosine fait prendre au parasite une coloration rouge écarlate
» et lui donne l'aspect homogène.

» Avec une coloration convenable on peut différencier, dans
» l'intérieur du parasite, des corpuscules réfringents nettement
» limités et de coloration pâle. Le nombre varie avec la dimension
» des corps : j'ai pu en compter jusqu'à 20-30 et même
» plus.

» Quant à la grandeur de ces corpuscules, on ne peut pas
» donner de règles constantes. Leurs dimensions sont extrêmement
» variables. Rien de fixe non plus dans leur mode de
» groupement. On les observe souvent réunis en rosace : un
» gros corpuscule au centre entouré régulièrement de plus
» petits. Souvent ces corpuscules sont colorés par la méthode
» de Mann en bleu clair au lieu de rouge.

» Les particularités de la structure de ces corps apparaissent
» surtout lorsque ceux-ci prennent une coloration bleue. On les
» croirait alors composés de deux parties : une centrale et une
» périphérique, le tout enveloppé d'une membrane quelquefois
» formée de deux couches ». Negri termine son article par des
observations favorables à sa thèse.

Morphologie.

DIMENSION. — Le corps de Negri a des dimensions très variables : il peut avoir de 1 à 27 μ de longueur et de 1 à 8 μ de diamètre maximum. Ces dimensions extrêmes sont, du reste, rares, la moyenne que nous ayons observée oscillait entre 4 et 8 μ de longueur et 3 à 6 μ de diamètre.

Ces dimensions varient avec les espèces animales. Schiffmann a remarqué que chez le lapin et le rat les corps de Negri étaient généralement plus petits que chez le chien. Chez le lapin, leurs dimensions diminuent à mesure que le nombre des passages augmentent.

FORME. — La forme est aussi très variable; elliptique, rond, ovulaire, triangulaire avec des angles arrondis. La forme ovulaire est la plus souvent rencontrée; on trouve fréquemment aussi la forme ronde. Negri donne la raison de cette variabilité de forme : en effet le microorganisme étant généralement situé dans le prolongement protoplasmique, ou entre le noyau et la périphérie de la cellule, on conçoit facilement qu'un léger écrasement soit la cause de cette forme ovulaire; la forme ronde, au contraire, existe quand le corps de Negri ne subit aucune compression.

Bosc a étudié les corps de Negri sur des coupes colorées à la safranine picro-indigo-carmin : il divise les corps de Negri d'après leur forme en deux grandes classes : les formes corpusculaires et des formes plus grandes. Les premières ont de $1/2$ à $2\ \mu$. Elles sont rondes, cocciformes, isolées ou en diplocoques, parfois en groupe de trois à six « les petits corps chromatiques, » d'aspect bactérien, sont, dit-il, semblables à ceux que nous » avons décrits dans la clavelée, la vaccine et la variole ». La seconde classe renferme des formes plus grandes, les unes rondes à contour net, renfermant une ou plusieurs vésicules claires, d'autres sont allongées en navette, certaines forment de gros corps elliptiques.

Par un autre procédé de coloration, le procédé de Fazoti, nous avons pu contrôler les faits observés par Bosc. Cette forme en navette dont il parle, nous a paru plus fréquente chez le lapin que chez les autres animaux que nous avons pu examiner (fig. 6).

CONSTITUTION. — Negri, dans son article, nous donne la description détaillée du microorganisme qu'il considère comme l'agent étiologique de la rage, une membrane quelquefois formée de deux couches renfermant des corpuscules réfringents en plus ou moins grand nombre et colorés en bleu ou en rose.

D'Amato interprète différemment l'aspect que la coloration donne à ce microorganisme. Negri considère dans ces corps des formations rondes accolées les unes aux autres. Pour d'Amato, il existe une substance fondamentale homogène (Negri écarte absolument ce terme), non granulée, et d'aspect hyalin. Baignant dans cette masse, d'Amato voit des espaces clairs. Donc la conception de d'Amato est l'inverse de celle de Negri; en effet, ce que le premier considère comme substance fondamentale n'est, pour le second, qu'une condensation du protoplasma à la périphérie de ces formations internes.

En outre, d'Amato décrit dans ces vacuoles des corpuscules plus vivement colorés.

Volpino a poussé plus à fond l'étude de la constitution du corps de Negri. Il colorait des coupes par la méthode de Mann. D'après cet auteur, ce microorganisme est ainsi constitué (fig. 1).

1° Une membrane, mince, colorée en bleu azur et d'aspect hyalin.

2° Une substance homogène, rouge violacé, sans structure hyaline, se colorant uniformément.

3° Des formations internes, petites et grandes, se colorant faiblement en rose, et quelquefois en bleu.

4° De petits corpuscules, colorés intensément en bleu et contenus dans ces formations.

Ces corpuscules ont un μ au maximum, généralement un demi μ , leur forme peut varier; ils sont punctiformes, en anneau, avec un espace clair au centre ou en bâtonnet.

Les corpuscules en anneau ont un ou plusieurs granules épars le long de l'anneau; mais l'espace clair central reste décoloré comme une petite vacuole (fig. 3).

Dans les corpuscules de formes allongées, la substance chromophile est souvent disposée en deux demi-cercles situés en face l'un de l'autre.

Les corpuscules plus petits apparaissent formés uniquement de substance chromophile.

Les corpuscules en bâtonnets ont un granule à un pôle, le

reste du bâtonnet étant constitué par de la substance colorée en rouge.

Par la méthode Fazoti, nous avons obtenu des préparations où les corps de Negri présentaient quelques-uns des détails décrits par Volpino. Nous n'avons rencontré que rarement ces corpuscules infiniment petits colorés en bleu. Dans la même coupe, les corps de Negri renfermant ces corpuscules étaient l'exception. Nous avons observé la forme ronde avec un espace clair au centre, des formes en croix, une fois seulement, et colorées en bleu intense. Quant à la masse colorable par l'éosine, elle présentait nettement un aspect vacuolaire. Bosc nie l'existence de la membrane que décrivent Negri et Volpino. Il y aurait simplement, d'après lui, condensation du protoplasma à la périphérie du corps de Negri.

Nous avons vu cette zone bleu pâle dont parle les auteurs italiens et qui entoure le corps de Negri, mais nous avons observé en outre que cette zone n'est pas en contact immédiat avec le corps de Negri. Elle en est séparée par un liseré très fin et qui se colore en violet par la méthode de Fazoti (fig. 3).

EVOLUTION. — Volpino attache la plus grande importance à ces corpuscules réfringents colorés en bleu : il en fait l'élément étiologique de la rage. Les différentes formes sous lesquelles apparaissent ces corpuscules ne seraient, pour cet auteur, que les différents stades de leur évolution.

Il a étudié ce cycle évolutif chez le chien de la façon suivante :

Il a inoculé un chien avec la rage des rues et l'a sacrifié dès que les premiers symptômes de cette infection se sont manifestés.

Il a d'abord constaté que la coloration rouge par le picrocarmin-bleu de méthylène était inégalement accentuée et surtout moins intense que dans les corps de Negri présents chez le chien sacrifié en pleine rage. Chez les animaux sacrifiés au début de l'infection, l'intensité de la couleur va en diminuant du centre à la périphérie. Le corps de Negri peut alors se présenter sous deux aspects. Dans un cas, les vacuoles sont plus grandes

et les cloisons qui les séparent sont encore très minces. A l'intérieur de ces vacuoles, on trouve toujours les corpuscules basophiles.

Dans l'autre cas, les corps de Negri ne présentent qu'une seule grande vacuole qui contient trois à cinq corpuscules ayant tous à peu près la même grosseur et presque punctiformes. Ces corpuscules se colorent alors très intensément en bleu.

Cette vacuole ne tarde pas à se diviser en un certain nombre d'autres qui ne contiennent plus qu'un corpuscule.

A mesure que l'infection progresse, ces corpuscules deviennent annulaires et occupent chacun une vacuole. Puis ces corpuscules en anneau s'aplatissent et deviennent ovalaires pour se transformer en bâtonnets et atteindre ainsi le stade ultime du cycle évolutif.

Arrivés à cette dernière transformation, ces corpuscules se trouvent alors à la périphérie du corps de Negri, traversent la membrane et sont ainsi isolés au milieu du protoplasma cellulaire.

Volpino pense qu'alors ces bâtonnets ainsi libres peuvent sortir de la cellule, pénétrer dans une autre et recommencer leur cycle évolutif par fragmentation.

Cette diapédèse de cellule à cellule est une simple hypothèse que Volpino avoue lui-même ne pas avoir pu contrôler.

Negri, considérant que l'ensemble de la néoformation intracellulaire forme le microorganisme, ne décrit que deux phases d'évolution qu'il dit être principales : « il doit en exister d'autres qui ne nous sont pas encore connues ».

La première phase est représentée par des masses chromatiques plus ou moins volumineuses. La seconde est caractérisée par la fragmentation en grains qui s'entourent d'un anneau de protoplasma. Ils sont alors assez petits pour passer à travers les bougies et isolés dans une cellule, ils peuvent passer inaperçus à l'examen microscopique.

Schiffmann et Bongiovanni considèrent que quelle que soit la forme du corps de Negri, c'est toujours au même stade d'évolution qu'on a affaire. L'élément pathogène causal passerait pro-

bablement par un cycle évolutif particulier dont le virus fixe serait un des stades.

Enfin d'Amato a essayé d'étudier l'évolution du corps de Negri de la façon suivante. Il place de petits fragments de corne d'Ammon sous la dure-mère d'un lapin. Après trois ou quatre jours, il examine : les corps de Negri présentent des modifications. D'Amato pense qu'il faut en chercher la cause dans un phénomène de nécrose.

LOCALISATION. — Le corps de Negri se rencontre dans les centres nerveux des animaux atteints soit de la rage des rues, soit de la rage de virus fixe.

Virus fixe. — Son existence dans le virus fixe est très discutée.

Negri n'a jamais pu constater la présence de ces éléments intra-cellulaires dans les centres nerveux de lapins inoculés avec du virus fixe; il expliquait cette absence par la rapidité de l'infection. A Turin, en effet, on se sert à l'Institut Pasteur de cette ville d'un virus fixe tuant le lapin en sept jours.

Pour répondre à l'objection de Negri, Bongiovanni est arrivé à retarder la mort jusqu'au quarante-neuvième jour après l'inoculation; il arrive à provoquer ce retard dans l'évolution de la rage par l'action des rayons de radium. Il ne trouva cependant pas de corps de Negri.

Baschieri, ayant repris cette étude, est arrivé à trouver des corps de Negri, petits, il est vrai, mais caractéristiques, chez des chiens qui avaient été inoculés avec du virus fixe.

Fursenko affirme que les corps de Negri existent d'une façon constante dans le virus fixe.

Babes nie la présence du corps de Negri dans le virus fixe.

Manouélian a aussi recherché le corps de Negri dans le virus fixe.

Il a examiné 120 cas de rage à virus fixe chez le lapin :

« Nous avons prélevé, dit-il, chez tous ces animaux, la corne » d'Ammon, l'écorce cérébrale, le cervelet, la protubérance, le » bulbe, la moelle et les ganglions cérébro-spinaux et sympati- » thiques. Les pièces sont fixées de préférence avec le sublimé

» à l'alcool acétique de Gilson et de Lenhossek. En appliquant
» sur nos coupes la méthode du magenta et picro-indigo-car-
» min après mordantage chromique mais surtout en utilisant la
» méthode de Mann quelque peu modifiée, nous avons observé
» constamment, chez les animaux arrivés à la dernière période
» de la maladie, dans les organes nerveux précités, des corpus-
» cules colorés en rouge dont les plus volumineux rappellent
» les petites formes décrites par Negri.

» Tout le tissu nerveux de l'écorce cérébrale et de la corne
» d'Ammon en est, pour ainsi dire, constellé. Généralement,
» dans ces deux régions du cerveau, les cellules nerveuses ren-
» ferment un grand nombre de corpuscules qui sont surtout
» très abondants dans les grains du corps godronné et dans les
» petites cellules pyramidales de la corne d'Ammon. Les expan-
» sions des cellules nerveuses, surtout les grosses dendrites,
» ainsi que le tissu interstitiel contiennent des corpuscules en
» quantité inouïe.

» Alors que chez ces animaux le cervelet, la protubérance,
» le bulbe, la moelle, les ganglions cérébro-spinaux et sympa-
» thiques renfermaient de petits corps, l'écorce cérébrale et la
» corne d'Ammon renfermaient, à part ces petits corps, d'au-
» tres corpuscules absolument semblables à ceux qu'on rencon-
» tre dans la rage des rues ».

Manouélian n'est pas moins affirmatif que Fursenko : il a constamment vu dans le virus fixe des corpuscules absolument semblables à ceux qu'on rencontre dans la rage des rues.

Nous avons essayé de contrôler les faits observés par ces deux auteurs. Nos résultats ont été d'abord négatifs. Par la méthode du magenta et picro-indigo-carmin après mordantage chromique, nous n'avons pas trouvé de corps de Negri ; notre échec est dû certainement à un emploi défectueux de la méthode Manouélian. Les indications que donne cet auteur dans la communication à la Société de Biologie ne sont pas très précises.

En suivant une autre technique (v. p. 34), nous avons coloré des coupes où M. le professeur Ferré et nous-même avons trouvé des petits corpuscules rouges qui n'étaient autres que des corps

de Negri. Nous les avons constamment rencontrés dans les coupes où nous les avons cherchés, chez deux lapins morts aux douzième et treizième jours.

Ces corps de Negri étaient en nombre faible. Leur dimension allait jusqu'à $3\ \mu$; la moyenne était de $1\frac{1}{3}$ - $1\frac{1}{2}\ \mu$. La plupart étaient ronds; nous en avons rencontré quelques-uns, en forme de navette, ayant $2\ \mu$ de long sur $1\frac{1}{2}$ - $1\frac{1}{3}\ \mu$ de diamètre. On distinguait chez certains nettement la membrane colorée en bleu pâle. Quant aux corpuscules de Volpino, nous n'osons en affirmer l'existence. Cependant, il nous a semblé voir à l'intérieur des corps de Negri les moins petits des corpuscules colorés en bleu intense. Cette observation demande à être confirmée.

Généralement, les corps de Negri se rencontraient isolés dans une cellule; cependant, nous en avons trouvé trois et même quatre renfermés dans la même cellule. Quand ils sont isolés, on les trouve souvent du côté du prolongement protoplasmique et près du noyau de la cellule. Exceptionnellement, nous en avons trouvé qui semblaient être dans le tissu interstitiel, à moins qu'ils ne fussent contenus dans une cellule ou dans un prolongement protoplasmique coupés tangentiellement.

Nous n'avons pas rencontré ces éléments intra-cellulaires, soit dans les grains du corps godronné, soit dans les cellules pyramidales de la circonvolution de l'hippocampe. Des recherches ultérieures nous permettront de reconnaître si l'emploi de la méthode que nous avons mise en œuvre nous révèle la présence de corps de Negri ailleurs que dans la corne d'Ammon où nous les avons trouvés chez les lapins de passage inoculés de virus fixe.

Rage des rues. — Dans la rage des rues, avons-nous dit, on rencontre presque constamment les corps de Negri.

On en a trouvé un peu dans tous les centres nerveux : cellules de la corne d'Ammon, cellules de Purkinje dans le cervelet, cellules des noyaux de la base, cellules de la moelle épinière, ganglions nerveux, en un mot dans toutes les parties du système nerveux que l'expérimentation a prouvé être infectées par le

virus rabique. Mais c'est surtout dans les cellules de la corne d'Ammon que le microorganisme a été rencontré le plus souvent et c'est dans ces mêmes cellules que le nombre en est le plus considérable. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point.

M^{lle} E. Stefanescu a signalé leur présence dans la glande salivaire d'animaux atteints de rage. Jamais on n'est arrivé à les mettre en évidence dans la salive de ces mêmes animaux. Poor n'en a pas trouvé dans les 19 cas qu'il a examinés.

Pour Negri, l'évolution de la rage serait fonction de la localisation du microorganisme : la localisation cérébrale répondrait à la rage furieuse ; la localisation rachidienne à la rage paralytique.

Pour le même auteur, le lieu d'inoculation aurait aussi une certaine influence sur la localisation : elle serait cérébrale quand l'inoculation a été faite sous la dure-mère ou sous l'épithélium de la face ou de ses cavité (nez, bouche, oreille). La localisation serait rachidienne quand la voie de pénétration siège au niveau des membres ou du tronc. La seconde observation nous autorise à conclure que la rage furieuse concorderait avec une inoculation faite près des centres nerveux et l'évolution paralytique avec l'inoculation faite au niveau des membres. Et cependant cette conclusion ne semble pas concorder avec les faits ; en effet le virus fixe qui est inoculé sous la dure-mère provoque très exceptionnellement la rage furieuse.

Schiffmann en effet nie l'influence de la localisation sur l'évolution de la rage. Nous-même avons examiné un cerveau de vache dont la corne d'Ammon renfermait un nombre considérable de corps de Negri et cependant cet animal avait succombé à la rage paralytique, les renseignements cliniques que nous avons pu nous procurer ne nous laissent pas le moindre doute. Donc, avec Schiffmann, nous ne pensons pas que la localisation ait une grande influence sur l'évolution postérieure de la rage.

Nous avons observé dans quelques cas que les deux cornes d'Ammon d'un même animal ne présentaient pas toujours, toutes les deux, des corps de Negri ; l'une pouvait en contenir et les

coupes de la corne d'Ammon du côté opposé, faites au même niveau, pouvaient en être totalement dépourvues. Il nous a semblé que l'unilatéralité fréquente des morsures serait une cause vraisemblable de cette localisation asymétrique. Nous croyons que ce fait mérite d'être signalé et que pour faire un diagnostic on ne devra pas seulement s'en tenir à l'examen d'un seul côté, mais que les deux cornes d'Ammon devront être examinées.

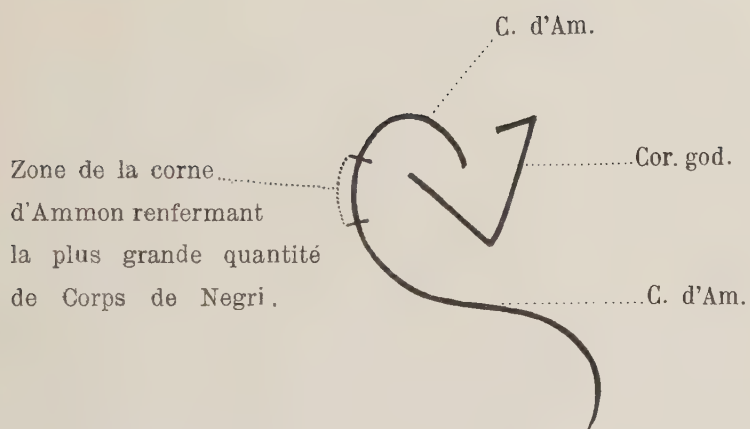
Dans la corne d'Ammon, il nous a semblé qu'une certaine partie était un lieu d'élection où, là, on avait plus de chance de rencontrer ces éléments intra-cellulaires.

Dans la majorité des cas, nous avons observé que, dans une coupe perpendiculaire à son grand axe, la corne d'Ammon décrivant à peu près une S, c'est dans le premier contour que se trouvent le plus grand nombre de corps de Negri. Leur quantité décroît à mesure qu'on s'écarte de cet endroit dans un sens ou dans l'autre, moins vite cependant quand on se dirige du côté du corps godronné (Voir la planche ci-jointe). Si donc on voulait faire une recherche extemporanée, par impression, nous croyons qu'il serait préférable de prélever une partie de la corne d'Ammon au niveau que nous venons de désigner. Cette remarque sur la localisation s'applique aussi bien au virus fixe qu'au virus des rues.

La présence des corps de Negri dans le bulbe est rare. C'est l'opinion généralement adoptée. Dans les quelques examens que nous avons faits de cette partie du système nerveux, une seule fois nous avons rencontré des corpuscules réfringents, colorés en rouge par l'éosine; ils étaient ronds et leur dimension ne dépassait pas 2 μ . Nous avons pensé que c'étaient des corps de Negri.

Le corps de Negri n'existe-t-il que dans la cellule nerveuse? Nous avons quelquefois rencontré, en dehors de ces cellules, des masses se colorant par l'éosine. Dans un cas même, nous en avons trouvé dans les cellules des parois des capillaires (fig. 5). Nous ne pensons pas que ce fussent des corps de Negri.

Manouélian, en effet, signale l'existence, chez le cobaye, le lapin, le rat, dans ce qu'on appelle les corps résiduels, de



corpuscules qui montrent, en particulier avec la méthode de Mann, les réactions des corps de Negri.

Manouélian ne les considère pas comme identiques au corps de Negri : « ils rappellent, dit-il, le corps de Negri ».

Pace, du reste, nous met bien en garde contre ces formations de grandeur et de forme différente, qui se colorent vivement par l'éosine et qu'on pourrait ainsi facilement confondre avec des corps de Negri ; pour cet auteur, ces corpuscules sont des formations éosinophiles qui n'ont rien de commun avec l'élément intra-cellulaire que nous étudions.

Biologie.

La biologie du corps de Negri est peu connue. L'étude, on le conçoit, en est très difficile.

Daddi a observé qu'ils résistent à la putréfaction même très avancée. On ne constate aucune altération des corps de Negri après soixante-douze jours de séjour dans des petits tubes de celloidine, placés dans le péritoine du lapin.

Pour Bertarelli, cependant, la putréfaction modifierait parallèlement la virulence et la constitution du corps de Negri : il a remarqué que la dessiccation, la chaleur, le séjour prolongé dans la glycérine, dans l'eau, dans le sérum physiologique même, produisaient les mêmes résultats.

Ce microorganisme résiste aux acides, l'acide acétique, par exemple, mais la potasse à 33 p. 100 le détruit. Volpino a, en outre, remarqué que ces corps sont très riches en substance phosphorée, plus riches que n'importe quelle cellule nerveuse.

CHAPITRE II

Technique.

Nous ne donnerons que quelques formules de liquides fixateurs. Nous avons fait un choix parmi les procédés de coloration. Certains sont difficiles et ne donnent que des résultats insconstants; nous ne mentionnerons que les plus simples.

Nous eussions voulu donner la méthode qui a permis à Negri de faire sa découverte. Quelle modification apporte-t-il à la méthode de Mann? Nous n'avons trouvé aucun renseignement à ce sujet.

Nous indiquerons donc d'abord les liquides fixateurs, puis les procédés de coloration.

Fixateurs.

Liquide de Foa. — C'est un fixateur très énergique. Voici sa composition :

Liquide de Müller.	100 cc.
Sublimé.	2 gr.

Le *Liquide de Müller* se prépare de la façon suivante :

Bichromate de potasse pulvérisé. . .	20 gr.
Sulfate de soude.	10 »
Eau chaude.	1 litre

Avec le liquide de Foa fixer de vingt-quatre à quarante-huit heures. Laver deux heures à l'eau. Deshydrater à l'alcool absolu. Xylol. Inclusion à la paraffine.

Liquide de Zenker. — Cette méthode est recommandée par Fazoti :

Liquide de Müller. Q. S.
Sublimé Saturer à froid

Filtrer.

Fixer dans ce liquide vingt-quatre à quarante-huit heures.
Laver superficiellement. Deshydrater à l'alcool. Xylol. Paraffine.

Sublimé. — On peut l'employer avec ou sans acide acétique.

Le sublimé simple peut s'employer de la façon suivante :

Sublimé. 7 gr. 50
Chlorure de sodium 0 gr. 50
Eau distillée. 200 cc.

Avec l'acide acétique on obtient le *liquide de Mayer*.

Sublimé. 7 gr.
Eau distillée 100 cc.
Acide acétique cristallisable. 1 «

Fixer pendant six à douze heures. Laver à l'eau courante pendant deux heures. Passer dans une solution de Gram pour permettre la dissolution des précipités occasionnés souvent par le sublimé, employé surtout en solution forte. Si le lendemain la solution de Gram est décolorée, on la renouvelle. Lorsqu'il n'y a plus décoloration, deshydrater à l'alcool absolu. Xylol. Paraffine.

Alcool absolu. — On peut, comme avec le sublimé, l'employer avec ou sans acide acétique.

Nous avons toujours employé pour nos préparations l'alcool absolu sans acide acétique. Les éléments histologiques n'étaient pas rétractés et les contours des cellules étaient très nets.

Ce mode de fixation est très simple : séjour dans l'alcool absolu durant quarante-huit heures. Xylol, paraffine.

Même après un séjour de deux semaines, les pièces ne sont pas altérées.

L'alcool acétique se prépare en ajoutant XV à XX gouttes d'acide acétique cristallisable à 100 centimètres cubes d'alcool absolu.

Fixer pendant quarante-huit heures. Xylol, paraffine.

Nous ne ferons que citer le liquide de Renault et le liquide de Schaudium. Certains auteurs les recommandent pour les excellents résultats qu'ils ont obtenus.

Procédés de coloration des coupes.

MÉTHODE DE LAVERAN. — Cette méthode est incontestablement la plus simple, mais elle est inconstante. Il faut une grande habitude de ce procédé pour obtenir de bons résultats. Il arrive en effet très souvent que certains noyaux gardent l'éosine et que les corps de Negri sont colorés en violet, au lieu d'être colorés en rouge ou rose.

1° Déposer sur la lamelle une forte goutte d'une solution aqueuse d'éosine :

Eosine soluble à l'eau 1 gramme.
Eau distillée 100 cent. cubes.

Laisser séjourner pendant une minute environ ;

2° Sans laver, faire agir pendant trente secondes une solution aqueuse saturée de bleu de méthylène ;

3° Laver à l'eau distillée ;

4° Laver rapidement à l'alcool absolu. Xylol. Monter au baume.

On peut obtenir une excellente différenciation en faisant agir, après le bleu de méthylène et durant une minute, une solution aqueuse d'acide tannique à 5 p. 100. On continue la série alcool, xylol, etc.

MÉTHODE DE FAZOTI. — A notre avis, c'est une des meilleures méthodes. Les corps de Negri sont franchement rouges, et le protoplasma cellulaire, de même que le noyau restent d'un bleu intense. C'est la méthode que nous avons le plus fréquemment employée.

1° Faire agir pendant cinq à dix minutes la solution d'éosine suivante :

Eosine soluble dans l'eau . . . 0 gr. 50
Eau distillée 100 cent. cubes.

2° Différencier à teinte rosée par un séjour dans la solution suivante :

Solution aqueuse à 1 p. 100
de soude caustique. IV ou V gouttes.
Alcool à 90°. 50 cent. cubes.

3° Laver à l'eau.

4° Recolorer avec

Bleu de méthylène. 0 gr. 25.
Eau distillée 100 cent. cubes.

jusqu'à teinte violet clair des coupes.

Laver durant une à deux minutes à l'alcool à 50°. Alcool absolu, Xylol. Baume.

MÉTHODE PAR LE GIEMSA. — Employer le Giemsa de Grüber.

1° Faire agir ce colorant employé pur, pendant 30 secondes.

2° Laver à l'eau distillée pour enlever l'excès de colorant.

3° Différencier à l'alcool absolu. Xylol. Baume.

Les corps de Negri paraissent roses sur fond violet. Nous avons souvent employé cette méthode rapide. Les résultats étaient toujours excellents.

Procédés de coloration des frottis.

M^{lle} Williams recommande la technique suivante :

1° Faire un frottis de la substance nerveuse. Laisser sécher sans faire intervenir la chaleur;

2° Fixer par un séjour de dix minutes dans l'alcool méthylique;

3° Verser du Giemsa sur le frottis encore humide d'alcool et laisser agir de une heure à vingt-quatre heures (la coloration est suffisante après deux heures);

4° Laver à l'eau distillée;

5° Différencier en plongeant dans un mélange à parties égales d'alcool éthylique à 90° et d'alcool méthylique.

6° Lâcher à l'eau. Sécher.

Les corps de Negri sont rouge écarlate sur fond violet.

PRÉPARATION PAR IMPRESSION (Frothingham).

1° Fixation au Zencker (1/2-2 heures) avant dessiccation.
Lavage à l'eau. Alcool à 95° durant 10 minutes.

2° Solution alcaline saturée d'iode durant 5-10 minutes.
Lavage à l'alcool à 95°. Lavage à l'eau.

3° Coloration. — Cette coloration s'obtient en trois temps :

a) On fait agir pendant 15-30 minutes un mélange composé :

Bleu de Nuna	} à à
Eosine à l'eau à 5 p. 100.	

b) Lavage à l'eau.

c) Bleu de Nuna (3-5 minutes).

Le nucléole est bleu foncé. Protoplasme et noyau bleu pâle ;
hématies ; rose brillant ; corps de Negri, rouge pourpre.

Coloration des frottis de la corne d'Ammon (Bascieri).

1° Fixer avant dessiccation, par l'alcool absolu, pendant
2-3 minutes.

1° Colorer.

a) Pendant 5 minutes au moins avec :

Eosine à l'alcool	1 gramme.
Alcool absolu	100 grammes.
Acide acétique glacial . .	0 gr. 3.

Dissoudre à chaud, filtrer après refroidissement.

b) Laver à l'eau.

c) Solution aqueuse (eau distillée) à 0,5 p. 100 de bleu de
méthylène officinal.

d) Laver à l'eau. Différencier à l'alcool à 90-95°. Alcool ab-
solu, xylol, baume.

De ces deux procédés de diagnostic rapide, nous n'avons
employé que le procédé de coloration de M^{lle} Williams, nous
n'avons obtenu aucun résultat bien concluant. Dans les frottis
et même dans les préparations par impression, nous avons vu
des corps microscopiques ressemblant évidemment à des corps
de Negri, et par leur forme et par leur couleur ; mais nous

n'avons jamais pu rencontrer de cellules contenant ces formations : être intracellulaire est, pour Negri, un signe capital. On ne peut cependant pas objecter que les centres nerveux qui nous avaient servi à faire ces préparations étaient dépourvus de corps de Negri, car dans les coupes nous en avons trouvé en grand nombre.

Coloration des corps de Negri dans le virus fixe.

Pour le virus fixe, nous avons été obligé de modifier quelque peu la méthode de coloration de Fasoti. En effet, il fallait obtenir une coloration très différenciée du corps de Negri. Nous sommes arrivé à de bons résultats en employant la technique suivante.

Les pièces sont fixées par un séjour de quarante-huit heures dans l'alcool absolu. Inclusion à la paraffine selon la méthode ordinaire.

Pour la coloration :

Mordancer en faisant agir pendant 30-40 secondes la solution suivante d'acide chromique :

Acide chromique	0 gr. 20
Eau distillée	100

Laver avec soin à l'eau courante.

Colorer à l'éosine pendant 20-30 secondes.

Et l'on continue comme dans la méthode de Fasoti.

Décoloration partielle de l'éosine jusqu'à la teinte rose pâle avec l'alcool sodique.

Coloration au bleu de méthylène.

Différenciation à l'alcool absolu, xylol, baume.

Les corps de Negri sont colorés en rouge et le protoplasma de la cellule en bleu.

CHAPITRE III

Observations

Les quelques cerveaux que nous avons examinés proviennent d'animaux suspects de rage, envoyés à l'Institut Pasteur de Bordeaux. Pour la plupart ces animaux avaient présenté des signes manifestes de cette infection, signe de paralysie chez les uns, signe d'excitation chez les autres.

C'est à l'expérimentation que nous avons eu recours pour contrôler la présence de la rage chez ces animaux, et pour cela nous avons suivi la technique ordinaire : le plancher du quatrième ventricule de l'animal suspect de rage est émulsionné dans trois centimètres cubes de sérum physiologique, et on inocule quelques gouttes de cette émulsion dans la chambre antérieure de l'œil d'un lapin.

La rage peut ne pas toujours se développer, mais l'expérimentation a prouvé que le cas est extrêmement rare. Cette technique a l'avantage de retarder l'évolution d'une infection méningée pouvant être causée par le mauvais état de conservation des centres nerveux qui servent à l'expérience.

Les différentes observations que nous publions ont été faites avec le système nerveux d'animaux dont l'épreuve biologique a été positive.

Nous avons groupé ces observations en deux classes :

1. La première classe renferme les observations des animaux suspects de rage et celles des lapins correspondants qui ont servi à l'épreuve biologique.

2. La seconde classe ne renferme que les observations des animaux et le résultat de l'épreuve biologique chez le lapin ; l'examen de la corne d'Ammon de cet animal n'a pas été fait.

1^{re} CLASSE :

Cette classe renferme quatre groupes d'observations :

Premier Groupe :

Animaux dont la corne d'Ammon renfermait des corps de Negri. Epreuve biologique positive.

Corne d'Ammon de lapins ayant servi à l'inoculation contenant des corps de Negri.

Deuxième Groupe :

Animaux dont la corne d'Ammon renfermait des corps de Negri. Epreuve biologique positive.

Corne d'Ammon de lapins ayant servi à l'inoculation ne contenant pas de corps de Negri.

Troisième Groupe :

Animaux dont la corne d'Ammon ne renfermait pas de corps de Negri. Epreuve biologique positive.

Corne d'Ammon de lapins ayant servi à l'inoculation ne contenant pas de corps de Negri.

Quatrième Groupe :

Résultat de l'examen du système nerveux d'un chien négatif au sujet de la recherche des corps de Negri. Epreuve biologique positive.

Présence de corps de Negri dans la corne d'Ammon du lapin ayant servi à l'épreuve biologique.

Premier Groupe.

OBSERVATION I

CHIEN 96.

A l'autopsie, on observe de la congestion des méninges, le cerveau présente du piqueté hémorragique.

On trouve une grande quantité de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

LAPIN.

Paralysie : 25 jours après l'inoculation.

Mort : 26 jours après l'inoculation.

Congestion des méninges sans épaississement. On observe un abondant piqueté hémorragique.

On trouve dans la corne d'Ammon des corps de Negri ayant une forme très allongée.

OBSERVATION II

CHIEN 74.

Méninges épaissies. Piqueté hémorragique à l'examen macroscopique.

On trouve une grande quantité de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

LAPIN.

Paralysie : 23 jours après l'inoculation.

Mort : 24 jours après l'inoculation.

La recherche des corps de Negri dans la corne d'Ammon donne un résultat positif. Ils présentent une forme très allongée.

OBSERVATION III

CHIEN 67.

Adhérence, épaississement, congestion des méninges. Congestion du cerveau à l'examen macroscopique.

L'examen microscopique de la corne d'Ammon montre des corps de Negri en abondance et de petite dimension. Certaines cellules en contiennent un grand nombre ; on peut en compter jusqu'à dix dans la même cellule.

LAPIN.

Paralysie : 21 jours après l'inoculation.

Mort : 22 jours après l'inoculation.

On trouve des corps de Negri dans la corne d'Ammon ayant la forme ovulaire ordinaire.

OBSERVATION IV

CHIEN 80.

On observe à l'examen macroscopique, une forte congestion des méninges. Le cerveau est parsemé d'un abondant piqueté hémorragique.

On trouve des corps de Negri dans la corne d'Ammon.

LAPIN.

Paralysie : 21 jours après l'inoculation.

Mort : 24 jours après l'inoculation.

On trouve des corps de Negri très allongés comme chez les lapins précédents, leur axe atteignant une dimension trois ou quatre fois plus grande que le petit axe.

Deuxième Groupe.

OBSERVATION V

CHAT 80.

A l'autopsie, on observe une congestion considérable des méninges, de l'épaississement et des adhérences. Le cerveau est légèrement congestionné et présente un piqueté hémorragique très net.

Au microscope, on trouve une grande quantité de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

LAPIN.

Mort : 6 jours après l'inoculation sans présenter de signes de paralysie.

On ne trouve pas de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

OBSERVATION VI

VACHE 60.

Piqueté hémorragique peu abondant.

Les corps de Negri sont uniquement localisés dans la corne d'Ammon. Nous avons pu en compter jusqu'à trente-deux dans la même cellule.

LAPIN.

Mort : 2 jours après l'inoculation sans présenter de signes de paralysie.

Pas de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

OBSERVATION VII

CHIEN 84.

Adhérences et congestions des méninges. Piqueté hémorragique. Très grande quantité de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

LAPIN.

Paralysie : 44 jours après l'inoculation.

Mort : 45 jours après l'inoculation.

On ne trouve pas de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

OBSERVATION VIII

CHIEN 62.

Pas de congestion des méninges. Pas de piqueté hémorragique.

On trouve des corps de Negri dans la corne d'Ammon.

LAPIN.

Paralysie : 10 jours après l'inoculation.

Mort : 12 jours après l'inoculation.

On ne trouve pas de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

OBSERVATION IX

CHIEN 66.

Congestion et épaississement des méninges.

On trouve des corps de Negri dans la corne d'Ammon.

LAPIN.

Mort : 8 jours après l'inoculation sans présenter de signe de paralysie.

On ne trouve pas de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

Troisième Groupe.

OBSERVATION X

CHIEN 22.

On ne trouve pas de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

LAPIN.

Paralysie : 13 jours après l'inoculation.

Mort : 14 jours après l'inoculation.

On ne trouve pas de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

OBSERVATION XI

CHAT 73.

Les méninges sont congestionnées. Le cerveau présente un piqueté hémorragique très marqué.

On ne trouve pas de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

LAPIN.

Paralysie : 41 jours après l'inoculation.

Mort : 44 jours après l'inoculation.

On ne trouve pas de corps de Negri dans la corne d'Ammon.

OBSERVATION XII

CHIEN 51.

Congestion des méninges. Pas de piqueté hémorragique.

On ne trouve pas de corps de Negri.

LAPIN.

Paralysie : 33 jours après l'inoculation.

Mort : 35 jours après l'inoculation.

On ne trouve pas de corps de Negri.

Quatrième Groupe.

OBSERVATION XIII

CHIEN 42.

A l'autopsie, on reconnaît que le cerveau est en bon état de conservation. On observe de l'épaississement et de la congestion des méninges; le cerveau est parsemé d'un piqueté hémorragique assez abondant.

On ne trouve pas de corps de Negri. Nous avons essayé plusieurs procédés de coloration. Nous avons examiné différents centres nerveux; le bulbe et la corne d'Ammon ont été l'objet d'un examen tout particulier. Les résultats ont toujours été négatifs.

LAPIN.

Paralyse : 17 jours après l'inoculation.

Mort : 22 jours après l'inoculation.

Congestion des méninges, piqueté hémorragique.

A l'examen microscopique, on trouve une grande quantité de corps de Negri, ayant la forme ovale ordinaire.

Cette observation nous paraît mériter d'attirer l'attention. En effet, chez le chien, nous n'avons pas pu trouver de corps de Negri, malgré le soin que nous avons pu apporter à nos examens. N'en contenaient-ils réellement pas? Il aurait fallu, pour affirmer l'absence des corps de Negri, couper en séries les deux cornes d'Ammon et le bulbe. Nous ne l'avons pas fait. Dès maintenant, cette observation prouve que la recherche du corps de Negri dans certains cas offre de telles difficultés que de son absence on ne peut rien conclure.

2^e CLASSE.

Cette classe contient deux groupes.

1^{er} Groupe :

Animaux dont la corne d'Ammon renfermait des corps de

Negri. Epreuve biologique positive. Le système nerveux du lapin n'a pas été examiné.

2° Groupe :

Animaux dans la corne d'Ammon desquels nous n'avons pas trouvé de corps de Negri. Epreuve biologique positive. Le système nerveux du lapin n'a pas été examiné.

Premier Groupe.

OBSERVATION XIV

CHIEN 1.

On trouve quelques rares corps de Negri de petite dimension.

LAPIN.

Paralysie : 20 jours après l'inoculation.

Mort : 22 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XV

CHIEN 22.

Légère congestion du cerveau. Peu de piqueté hémorragique.

On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Paralysie : 18 jours après l'inoculation.

Mort : 21 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XVI

CHIEN 73.

Épaississement considérable des méninges avec congestion intense. Congestion du cerveau avec piqueté hémorragique.

Les corps de Negri sont en très petite quantité et de très petites dimensions.

LAPIN.

Mort : 13 jours après l'inoculation sans présenter de signes de paralysie.

OBSERVATION XVII

CHAT 42.

Congestion des méninges. Très peu de piqueté hémorragique.
On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Paralysie : 26 jours après l'inoculation.
Mort : 28 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XVIII

CHAT 42.

On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Mort : 8 jours après l'inoculation sans présenter de signes de paralysie.

OBSERVATION XIX

CHIEN 92.

Les méninges paraissent normales; pas de piqueté hémorragique.
Corps de Negri en petite quantité, mais de dimensions considérables.

LAPIN.

Paralysie : 14 jours après l'inoculation.
Mort : 16 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XX

CHIEN 16.

Légère congestion des méninges. Piqueté hémorragique assez abondant.

On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Paralysie : 16 jours après l'inoculation.
Mort : 18 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XXI

CHIEN 15.

Congestion et épaississement des méninges. Pas de piqueté hémorragique.

On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Mort : 3 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XXII

CHIEN 27.

Pas de congestion, mais épaississement des méninges. Léger piqueté hémorragique.

On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Mort : 6 jours après l'inoculation, sans présenter de signes de paralysie. Le bulbe de ce lapin fut inoculé à un second qui mourut en 11 jours après 24 heures de paralysie.

OBSERVATION XXIII

CHIEN 10.

Epaississement des méninges, piqueté hémorragique peu apparent.

On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Paralysie : 10 jours après l'inoculation.

Mort : 13 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XXIV

CHIEN 36.

Pas de lésions macroscopiques des méninges. Piqueté hémorragique assez abondant.

On trouve quelques corps de Negri.

LAPIN.

Paralysé : 14 jours après l'inoculation.

Mort : 16 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XXV

CHIEN 60.

On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Mort : 13 jours après l'inoculation, sans présenter de signes de paralysie.

OBSERVATION XXVI

CHIEN 84.

Épaississement des méninges sans congestion. Pas de piqueté hémorragique.

On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Paralysie : 14 jours après l'inoculation.

Mort : 15 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XXVII

CHIEN 29.

Les méninges et le cerveau ont une apparence normale.

On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Mort : 19 jours après l'inoculation, sans présenter de signes de paralysie.

OBSERVATION XXVIII

CHIEN 89.

Le cerveau présente un léger piqueté hémorragique.

On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Mort accidentellement le lendemain de l'inoculation.

OBSERVATION XXIX

CHIEN 8.

Léger épaissement des méninges. Pas de piqueté hémorragique.
On trouve une grande quantité de corps de Negri.

LAPIN.

Paralysie : 14 jours après l'inoculation.
Mort : 16 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XXX

CHIEN 33.

Epaissement considérable et congestion intense des méninges
Piqueté hémorragique très abondant.
Les corps de Negri sont rares.

LAPIN.

Paralysie : 13 jours après l'inoculation.
Mort : 15 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XXXI

CHIEN 45.

Légère congestion des méninges et du cerveau.
Quelques corps de Negri très volumineux.

LAPIN.

Paralysie : 16 jours après l'inoculation.
Mort : 18 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XXXII

CHIEN 86.

Epaissement des méninges sans congestion. Piqueté hémorragique du cerveau.
On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Paralysie : 14 jours après l'inoculation.
Mort : 15 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XXXIII

CHIEN 24.

On trouve des corps de Negri.

LAPIN.

Paralysie : 15 jours après l'inoculation.

Mort : 16 jours après l'inoculation.

Deuxième Groupe.

OBSERVATION XXXIV

CHIEN 95.

Congestion intense des méninges et du cerveau. Piqueté hémorragique très abondant.

On ne trouve pas de corps de Negri.

LAPIN.

Paralysie : 99 jours après l'inoculation.

Mort : 101 jours après l'inoculation.

OBSERVATION XXXV

CHIEN 66.

Les méninges sont congestionnées. Piqueté hémorragique

On ne trouve pas de corps de Negri.

LAPIN.

Paralysie : 49 jours après l'inoculation.

Mort : 50 jours après l'inoculation.

Nous avons donc examiné 35 cerveaux d'animaux divers reconnus atteints de rage par l'épreuve biologique. Nous résumons les résultats dans le tableau ci-après ;

	Nombre examiné.	Résultat positif.	Résultat négatif.
Chiens	29	25	5
Chats	5	3	1
Vache	1	1	.
	<u>35</u>	<u>29</u>	<u>6</u>

Nous avons alors une statistique où, dans 80 p. 100 des cas, l'examen microscopique est en concordance avec l'épreuve biologique.

CHAPITRE IV

Signification du corps de Negri.

Après les observations publiées sur le corps de Negri au sujet soit de sa forme, soit de ses propriétés, on fut amené à se demander si cet élément intracellulaire devait bien être considéré comme un protozoaire.

Le corps de Negri typique, nous l'avons vu, est composé de trois parties principales : une membrane d'enveloppe colorée en bleu pâle ; une zone éosinophile, que nous appellerons la masse éosinophile du corps de Negri ; au centre, des corpuscules colorés en bleu, lorsque dans le procédé de coloration entre du bleu de méthylène ; ces corpuscules sont renfermés dans des vacuoles formées dans la masse éosinophile ; on les nomme généralement les corpuscules de Volpino.

Negri considérait ces éléments intracellulaires comme un protozoaire, agent spécifique de la rage. « Ces corps, dit-il, dont » j'ai accepté la nature parasitaire, ont une structure spéciale : » c'est le point capital ». Nous ne reviendrons pas sur les détails de cette structure, détails que nous avons donnés au début de ce travail.

Volpino attribue le rôle actif aux corpuscules colorés en bleu, contenus dans les vacuoles de la masse éosinophile. — Le corpuscule de Volpino répondrait mieux aux conceptions qu'on se fait du microorganisme spécifique de la rage. Il répond mieux surtout aux dimensions approximatives que l'on peut lui attribuer après les expériences de Remlinger et de Schüder. Schüder a pu, en effet, en se servant de filtres spéciaux, déterminer à peu près la dimension de l'agent pathogène de la rage.

Il est arrivé à construire un premier filtre arrêtant le vibron cholérique, mais toujours perméable au virus rabique. Il en a construit un second plus dur, perméable au microbe de la clavelée, mais imperméable au virus rabique. Il en conclut que le virus rabique doit être un élément mesurant au maximum un tiers à un demi μ . Cette dimension est bien celle des corpuscules de Volpino et en cela on pourrait, en effet, les considérer comme le microorganisme de la rage. C'est du reste l'interprétation de cet auteur italien, et les différents aspects sous lesquels on voit ces corpuscules ne sont pour lui que les différents stades d'un cycle évolutif dont nous avons déjà donné la description. Mais, pour fermer ce cycle, Volpino est obligé d'émettre l'hypothèse que ces corpuscules se déplacent par diapédèse d'une cellule à l'autre. Il reconnaît n'avoir jamais pu constater ce fait.

Devant cette lacune, on est autorisé à interpréter d'une façon différente les faits exposés par Volpino.

Babès a formulé l'hypothèse suivante sur cette masse éosino-phile :

« On peut accepter, dit-il, avec un certain degré de vraisemblance, que les très fins corpuscules biconcaves ou en forme de demi-lune, colorables en blanc ou en noir par le Cajal-Giemsa, que l'on rencontre exclusivement à l'intérieur des cellules nerveuses dégénérées, dans les parties du système nerveux les plus attaquées, au cours de la rage, représentent le parasite de cette maladie en état d'activité.

» Les corps de Negri, qui manquent le plus souvent dans la rage et se rencontrent aussi dans les parties du système nerveux les moins atteintes, ne semblent pas, par suite, dans une dépendance étroite avec les symptômes de la rage. Ce ne sont pas les agents actifs de cette maladie. Ce sont vraisemblablement des formes encapsulées qui contiennent le parasite à l'état d'involution. Les corps de Negri semblent donc être le résultat d'une forte réaction locale de la cellule à l'excitation causée par l'immigration du parasite et partiellement du dommage causé à la cellule par le parasite. Cette réaction est, selon

» toute apparence, l'expression d'une forte capacité de résistance des cellules nerveuses ».

Cette théorie de réaction de défense peut expliquer le défaut de parallélisme qui existe entre le nombre de corps de Negri et la virulence du virus rabique. Il faut un certain temps pour permettre à la cellule de réagir. Un virus très actif peut causer très rapidement la mort chez un animal dont l'organisme est doué d'une faible résistance, le même virus peut, au contraire, causer une évolution lente chez un animal dont l'organisme offre une grande résistance. La longueur de l'évolution suffit, dans ce cas, à expliquer la présence des corps de Negri, et non point le degré de virulence.

Théoriquement, on arrive ainsi aux résultats expérimentalement constatés par Schiffmann : défaut de parallélisme entre le nombre des corps de Negri et la virulence du virus rabique. Negri, de son côté, a observé qu'une évolution assez longue de la rage était nécessaire pour permettre de constater la présence de cet élément intracellulaire.

Cette hypothèse explique encore l'absence presque continue des corps de Negri dans le bulbe; dès que le virus provoque une lésion grave dans les cellules de cette partie des centres nerveux, l'animal meurt ne laissant pas, ou du moins peu, de temps à la cellule de réagir; d'où absence complète ou présence rare du corps de Negri de très petite dimension.

Comment expliquer cette constatation de Negri : localisation rachidienne quand l'inoculation a été faite au niveau du corps ou des membres; localisation cérébrale au contraire quand la porte d'entrée se trouve au niveau de la face où l'inoculation a été faite sous la dure-mère? Comment expliquer cette constatation si ce n'est par la théorie de la réaction cellulaire.

Certaines observations de Volpino rendent encore vraisemblable l'hypothèse de Babès. Dans la description du cycle évolutif du corps de Negri, Volpino signale certains aspects que nous croyons devoir considérer comme étant les différents stades de formation de cette masse éosinophile colorable en rouge par le picrocarmin.

Volpino dit qu'au début de la rage, le corps de Negri peut se présenter sous deux aspects : dans un cas, les vacuoles contenant ces corpuscules sont plus grandes, et les cloisons qui les séparent sont encore très minces. A l'intérieur de ces vacuoles, on trouve toujours les corpuscules colorés en bleu. Dans l'autre cas, les corps de Negri ne présentent qu'une seule grande vacuole qui contient trois à cinq corpuscules ayant tous à peu près la même grosseur et presque punctiformes. Dans les deux cas la coloration rouge par le picrocarmin-bleu de méthylène est inégalement accentuée et surtout moins intense que dans les corps de Negri présents chez le chien sacrifié en pleine rage. Volpino a remarqué en outre que l'intensité de cette couleur va en diminuant du centre à la périphérie. Il dit avoir observé simultanément ces deux aspects. Il nous semblerait cependant que l'un doit dériver de l'autre : formation d'une unique grande vacuole, cloisonnement de cette vacuole pour en glober un des trois à cinq corpuscules dans chacune de ces vacuoles secondaires. Ces deux faits nous semblent pouvoir être considérés comme successifs.

Le fait capital, dans cette description de Volpino, est la diminution de l'intensité de la couleur rouge, du centre à la périphérie. C'est sur cette observation que nous nous appuyons pour essayer de trouver une confirmation à l'hypothèse de Babès.

Nous avons vu que cette masse éosinophile est colorée plus intensément dans les corps de Negri présents chez le chien, sacrifié en pleine rage. Nous sommes amené à penser que dans les stades du début où la coloration va en diminuant du centre à la périphérie, la zone la plus colorée aura dû être formée la première. Nous nous croyons donc autorisé à croire que la zone périphérique formée en dernier lieu devra provenir de la cellule.

Volpino et Negri décrivent aussi, et nous avons pu nous-même contrôler leur observation, une zone colorée en bleu pâle et située à la périphérie du corps de Negri et qu'ils considèrent comme une membrane d'enveloppe. Nous avons vu aussi que cette zone n'était pas en contact immédiat avec la masse éosino-

phile mais en était séparée par un liseré très mince, coloré en violet.

Nous pensons que c'est peut-être au niveau de ces deux zones que la masse éosinophile s'étend progressivement dans le protoplasma de la cellule.

Tout dernièrement, Babès et M^{lle} Stefanescu ont montré, d'une façon encore plus convaincante, que le corps de Negri semble être une forme de résistance de la cellule.

« Nous avons inoculé, disent-ils, par trépanation six chiens » avec le virus des rues. Le chien témoin a été inoculé deux » jours avant les autres ; il montre les premiers symptômes de » rage le onzième jour après la trépanation.

» *Un premier chien* est sacrifié par le chloroforme le septième » jour après l'inoculation ; il ne présentait aucun symptôme de » rage. Cependant on trouve dans les centres nerveux des » lésions assez graves, décrites par Babès comme des modifica- » tions précoces de la rage. Aussi, au niveau du plancher du » quatrième ventricule, on constate de l'hyperémie avec proli- » fération endothéliale et de la leucocythose. Dans les noyaux » gris, il y a une grande quantité d'éléments embryonnaires de » différentes formes ; de grandes cellules à noyaux vésiculeux » et à protoplasma étoilé et d'autres cellules petites analogues » aux lymphocytes.

» La structure de la corne d'Ammon est absolument normale, » elle ne renferme pas de corpuscules de Negri. Le bulbe et la » corne d'Ammon sont cependant infectieux et produisent la » rage en onze à quatorze jours.

» *Le deuxième chien*, sacrifié de la même façon le huitième, » jour, présente, en outre de l'état embryonnaire, une hyperé- » mie du bulbe ; on ne trouve aucun corpuscule de Negri dans » les cornes d'Ammon ; le bulbe et la corne d'Ammon sont » virulents.

» *Le troisième chien* est trouvé mort le neuvième jour sans » symptômes rabiques. Cependant le bulbe renferme une grande » quantité d'éléments embryonnaires ; autour des vaisseaux et » des cellules nerveuses, on voit des dégénérescences (chroma-

» tolyse), donc des lésions rabiques caractéristiques. Très peu
» de petits corpuscules de Negri dans les cornes d'Ammon; pas
» de corpuscules dans le cervelet ni dans les autres parties du
» cerveau.

» *Le quatrième chien*, sacrifié le dixième jour, ne montre
» aucun symptôme rabique. Dans les centres nerveux, on trouve
» l'infiltration embryonnaire diffuse de la substance grise du
» bulbe, nodules rabiques, hyperémie, petite hémorragie; dans
» la corne d'Ammon, près de la fimbria, une certaine quantité
» de petits corpuscules de Negri; pas de corpuscules ni dans le
» reste de la corne, ni dans le cervelet ou dans l'écorce du cer-
» veau.

» *Le cinquième chien* est sacrifié le onzième jour. Lésions
» prononcées, nodules rabiques, dégénérescence cellulaire dans
» le bulbe. Quelques corpuscules de Negri dans la corne d'Am-
» mon, quelques corpuscules très petits dans les cellules de
» Purkinje.

» La même expérience répétée avec le même nombre de
» chiens a donné le même résultat. Les lésions du bulbe et les
» nodules rabiques paraissent toujours deux ou trois jours avant
» les corpuscules de Negri, ceux-ci faisant leur première appa-
» rition dans la corne d'Ammon.

» Dans cette dernière expérience ont été examinés aussi les
» ganglions spinaux et pneumogastriques dont les lésions sont
» ultérieures à celles du bulbe et de la partie supérieure de la
» moelle. Leur apparition coïncide à peu près avec celles des
» corpuscules de Negri.

» Ces expériences prouvent que la première lésion rabique
» est celle décrite par l'un de nous (1) dans le bulbe et dans la
» moelle; elle coïncide avec le commencement de la virulence
» du système nerveux. Les corpuscules de Negri, de même que
» les lésions prononcées des ganglions spinaux, apparaissent
» deux ou trois jours plus tard. Cette constatation s'accorde

(1) Babès, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898.

» avec celle faite par l'un de nous (1), suivant laquelle le virus
» rabique se propage et entre dans les centres nerveux, le long
» des lymphatiques des nerfs, étant probablement inclus dans
» les éléments endothéliaux et il irrite la paroi vasculaire en se
» dirigeant vers les cellules nerveuses.

» Dans certaines régions du cerveau et de la moelle, se pro-
» duit (d'abord dans les cellules du bulbe et des cornes anté-
» rieures, les plus sensibles au virus et à sa toxine) une dégéné-
» rescence qui rend ces régions favorables à la pullulation du
» virus et qui détermine une inflammation particulière (nodules
» périvasculaires et péricellulaires).

» Plus tard dans les cellules nerveuses, plus résistantes, des
» corpuscules de Negri.

» Il résulte de nos expériences :

» 1° Que les lésions rabiques sont plus précoces, plus cons-
» tantes et plus faciles à mettre en évidence que les corpuscules
» de Negri. Leur recherche doit être employée de préférence
» pour le diagnostic rapide de la rage ;

» 2° Que les parasites actifs de la rage siègent dans les cellu-
» les atteintes et dégénérées les premières ; ils sont très proba-
» blement identiques aux grains très fins décrits dans le proto-
» plasma de ces cellules ;

» 3° Que les corpuscules de Negri ne sont pas les parasites de
» la rage ».

Donc, d'après Babès, la question est tranchée : le corps de Negri est une réaction cellulaire. Cependant il nous semble que cette théorie ne doit pas être admise sans quelques restrictions, s'il est démontré que le virus fixe contient des corps de Negri extrêmement nombreux.

(1) Babès, *Virchow's Archiv*, 1887 (constatation attribuée à tort à Vestea et Lagari).

CHAPITRE V

Valeur diagnostique du corps de Negri.

Peut-on considérer comme spécifiques ces éléments dont nous venons de donner une interprétation ? Doit-on attribuer une valeur diagnostique indiscutable à leur présence ou à leur absence ? De ces deux questions la seconde découle facilement de la première. C'est donc surtout à la solution de celle-ci que nous nous attacherons.

Dès que Negri eut publié son article où il disait avoir vu constamment cet élément intracellulaire dans les centres nerveux des différents animaux atteints de la rage des rues, on chercha la confirmation de ce fait en examinant le système nerveux des animaux inoculés avec du virus fixe.

Nous avons déjà donné les résultats des recherches du corps de Negri dans le virus fixe. Avec Fursenko et Manouélian, nous sommes convaincu de la présence de cet élément intracellulaire dans la rage à virus fixe.

Considéré comme réaction de défense ou comme lésion anatomo-pathologique, le corps de Negri se trouve constamment dans la corne d'Ammon où Ferré et Letinois ont déjà, en 1893, décrit de sérieuses lésions cellulaires.

Dans le virus des rues, au contraire, tous les auteurs ont signalé la présence des corps de Negri.

Dans quelle proportion trouve-t-on le corps de Negri dans le virus des rues ? N'existe-t-il pas dans d'autres infections ? Peut-on se baser sur sa présence pour porter un diagnostic ferme de

rage? Son absence au contraire doit-elle écarter toute idée d'infection par ce virus?

Le corps de Negri existe dans le virus des rues d'une façon presque constante. En effet, nous avons additionné les différents cas publiés en Italie, en France, en Allemagne, en Amérique, nous sommes ainsi arrivés à un total de plus de 900 observations. Dans 95,5 p. 100 des cas, l'examen microscopique a concordé avec l'épreuve biologique : tous deux étaient positifs. Dans 4,5 p. 100 des cas, l'épreuve biologique a été positive sans qu'on trouvât cependant de corps de Negri.

Cependant si on prend séparément les résultats obtenus dans chaque nation, on constate que l'écart dans le pourcentage est assez grand. Aussi croyons-nous intéressant de donner ces résultats partiels en même temps que le nombre d'observations sur lesquelles ils sont basés.

Italie. . . .	97	p. 100	sur 530 observations.
France. . . .	96	»	sur 158 »
Allemagne .	90	»	sur 210 »
Amérique . .	99	»	sur 27 »

Notre pourcentage est plus faible encore que celui des auteurs allemands : 80 p. 100 sur 36 cas. Nous reconnaissons que, prise isolément, notre statistique n'a qu'une valeur relative étant basée sur un trop petit nombre de cas. Cependant nous l'avons fait entrer dans la statistique générale qui n'a pas du reste été très modifiée.

Dans 95,5 p. 100 des cas, l'examen microscopique a donc concordé avec l'épreuve biologique. Ce pourcentage est assez élevé pour ne pas écarter toute idée de spécificité.

Le corps de Negri typique n'a, en outre, jamais été rencontré ailleurs que dans la rage.

Schiffmann a recherché ces éléments intra-cellulaires dans le système nerveux d'animaux inoculés avec du tétanos, il a provoqué chez d'autres des paralysies diphtériques. Les examens sont restés négatifs.

Marzochi a repris les expériences de Schiffmann. Il a examiné

aussi les centres nerveux d'animaux empoisonnés par la strychnine. Dans aucun cas, il ne put trouver de corps de Negri.

Nous avons repris ces expériences sur la diphtérie. Un chien, ayant présenté des phénomènes de paralysie durant les six jours qui précédèrent la mort, fut l'objet d'un examen microscopique des plus attentifs. La corne d'Ammon, la circonvolution de l'hippocampe, le bulbe ne présentèrent aucune formation intracellulaire pouvant faire penser à des corps de Negri.

Négatif fut aussi le résultat de l'examen de la corne d'Ammon et du bulbe d'un chien mort de méningite généralisée, provoquée par un diplocoque.

Les cerveaux de chiens ayant présenté les accidents de la maladie des jeunes chiens et dont l'épreuve biologique est restée négative, sont aussi dépourvus de corps de Negri.

Cependant Poor a repris encore les expériences de Schiffmann sur le tétanos et inocula des cobayes. A l'examen de la corne d'Ammon, il trouva quelques très petites inclusions ayant quelques ressemblances avec des corps de Negri de petite forme. « Quelques petites formes, dit-il, ou des corps leur ressemblant » ont été observés dans plusieurs cas à l'intérieur des cellules » de la corne d'Ammon ».

M^{lle} L. Luzzani a même trouvé chez des animaux normaux, des corps de Negri ou tout au moins de petits corpuscules colorés intensément en rouge et dont la dimension ne dépassait pas un demi μ . C'est chez le chat normal que cette observation a été faite; d'où elle tire cette conclusion : pour la recherche des corps de Negri chez le chat, il ne faut tenir compte que des formes ordinaires et typiques.

En résumé, en dehors de la rage, on n'a pas trouvé de corps de Negri typique, chez les animaux morts de différentes infections. Les auteurs qui ont vu des corpuscules éosinophiles soit chez les animaux tétaniques, soit chez le chat normal, n'ont jamais trouvé des inclusions cellulaires ayant nettement la constitution du corps de Negri. Le corps de Negri typique contient à son centre un ou plusieurs corpuscules de Volpino. Or ces auteurs ne font pas mention de ces corpuscules dans les masses éosinophiles qu'ils ont décrites.

Ainsi nous nous croyons autorisé à penser que très probablement le corps de Negri est spécifique de la rage des rues, si l'on n'accepte pas comme corps de Negri les corpuscules trouvés par Poor et M^{lle} Luzzani.

Il nous est maintenant facile de dire la valeur qu'on doit attribuer à la présence ou à l'absence du corps de Negri. De l'absence, on ne pourra rien conclure. On devra au contraire porter le diagnostic de rage sur un animal dont les centres nerveux renferment des corps de Negri typiques.

CONCLUSIONS

1° On trouve très fréquemment, dans les grandes cellules pyramidales de la corne d'Ammon des animaux atteints de la rage des rues, des corps colorables en rouge par l'éosine et renfermant de fins corpuscules colorables en bleu par le bleu de méthylène : ce sont les corps de Negri.

2° Nous avons remarqué que dans la corne d'Ammon une zone contient généralement une plus grande quantité de corps de Negri : c'est la partie de ce centre nerveux située dans le prolongement de la branche inférieure du corps godronné ainsi que l'indique le schéma (p. 26).

3° Comme Fursenko et Manouélian, nous avons trouvé des corps de Negri dans le virus fixe.

4° Au sujet de la localisation de ces corps dans la corne d'Ammon du lapin inoculé avec du virus fixe, nous avons fait la même observation que pour le virus des rues : c'est encore la partie de ce centre nerveux située dans le prolongement de la branche inférieure du corps godronné.

5° Pour Babès et M^{me} Stefanescu, la masse éosinophile du corps de Negri serait une réaction de défense de la cellule nerveuse.

6° Le corpuscule de Volpino répondrait mieux aux propriétés que l'on attribue au microbe de la rage et pourrait peut-être lui être identifié.

7° Le corps de Negri a été trouvé d'une façon presque constante dans la rage des rues : aussi pensons-nous que, si, de

l'absence de ces éléments intracellulaires, on ne peut rien conclure, leur présence, au contraire, doit être considérée comme un signe de rage. C'est en cela que la remarquable découverte de Negri, en plus de son grand intérêt scientifique, présente une extrême importance.

VU BON A IMPRIMER :
Le Président de la thèse,
D^r FERRÉ.

VU : *Le Doyen,*
A. PITRÉS

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 23 juin 1908.
Le Recteur de l'Académie,
R. THAMIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ABBA (F.) et BORMANS. — Sur le diagnostic histologique de la rage. *Ann. de l'Inst. Pasteur*. Paris, 1903, XIX, p. 49.
- AMATO (L. D'). — I corpi di Negri in rapporto all'eziologia e alla diagnosi della rabbia. *Riform. med.* Palermo-Napoli, 1904, XX, p. 617.
- Ulteriori ricerche sui corpi di Negri in rapporto all'eziologia della rabbia. *Riform. med.* Palermo-Napoli, 1904, XX, p. 1233.
- BABÈS (V.). — Les corpuscules de Negri et le parasite de la rage. *Presse méd.* Paris, 1906, XIV, p. 669.
- BABÈS (V.) et STEFANESCO (E.). — Etude comparative sur l'apparition des lésions rabiques et des corpuscules de Negri. *Compte rendu Soc. de biol. Paris*, 2 janv. 1908.
- BALL (N.). — Negri bodies in rabies. *Arch. nauk.* Saint-Petersb., 1906, XXXVI, p. 153.
- BANDINI (P.). — Contributo alla conoscenza dei corpi di Negri nella rabbia. *Arch. per le sc. med.* Torino, 1904, p. 207.
- BASCHIERI (A.). — Sulla diagnosi rapida della rabbia. *Bull. de sc. med. de Bologna*, 1906, 8 s., VI, p. 268.
- BECK (M.). — Der Tollwutherriger der Dr Negri. *Fortschr. d. Vet.-Hyg.* Berl., 1903, I, p. 253.
- BERTARELLI (E.). — Sui rapporti tra le modificazioni di virulenza del virus rabido e le modificazioni dei corpi di Nigri. *Riv. d'ig. e san. publ.* Torino, 1903, XIV, p. 780.

- Die Negrischen Körperschen im Nervensystem der wuthkranken Tiere, ihr diagnostischer Wert und ihre Bedeutung. *Centralb. für Backter. Paras. und Infect.-Krank.*, 1 abt., 1907, XLIII, p. 360.
- BERTARELLI (E.). et VOLPINO (G.). — Osservazioni morfologiche e biologiche su un caso di rabbia umana con speciale riguardo alla presenza ed alla distribuzione dei corpi di Negri nel systema nervoso centrale. *Riv. d'ig. e san. publ.* Torino, 1903, XIV, p. 567.
- Ricerche ed osservazioni sperimentali sulla rabbia. *Riv. d'ig. e san. publ.* Torino, 1903, XIV, p. 874.
- BOHNE. — Beitrag zur diagnostischen Verwerthbarkeit der Negrischen Körperschen. *Zeitschr. f. Hyg. und Infect.* Leipz., 1905, LII, p. 87.
- Die Negrischen Körperschen und ihre Bedeutung für die diagnose des Tollwuth. *Zeitschr. für Inf. parasit. Krankh. und Hyg. des Haustiere*, 1907, II, f. 2, p. 14.
- BONGIOVANNI (A.). — I corpi del Negri e l'infezione rabida da virus fesso a lento decorso. *Riform. med.* Palermo-Napoli, 1905, XXI, p. 1149.
- BORMANS (A.). — Voir F. Abba et Bormans.
- BOSC. — Sur l'étiologie de la rage. *Compt. rend. Soc. de Biol.* Paris, 21 nov. 1903.
- BRAWNER (J.). — Negri bodies in rabies. *Atlanta Journ.-Rec. med.*, 1906, VIII, p. 73.
- DADDI (G.). — Ricerche sulla rabbia. *Rev. crit. di clin. med.* Firenze, 1904, V, p. 334.
- DAVIS (D.-J.). — Negri bodies in hydrophobia. *J. Ann. m. Ass.* Chicago, 1906, XLVIII, p. 806.
- DOMINICI (L.). — Sul valore della diagnosi istologica nella rabbia. *Policlín.* Roma, 1904, XI, p. 865.
- ERNST (W.). — Die Bedeutung der Negrischen Köperschen für die Wutdiagnose. *Monatsch. f. prakt. Tierh.* Stuttg., 1906, XVII, p. 455.
- FAZOTI (G.). — Sulla colorazione dei corpi di Negri nella infezione rabida. *Policlín.* Roma, 1904, p. 334.

- FURSENKO. — Sur les corps de Negri dans le virus fixe. *Centralb. für Bakt. Parasit. und Infect. Krankh.*, 1907, 1 abt. XVIII, p. 360.
- KRAYNSHKIN. — Diagnostic de la rage basé sur la présence des corps de Negri. *Russk. Vrach.* Saint-Petersbourg, 1906, V, p. 439.
- E. LA PEGNA. — La ricerca sull' agente specifico della rabbia. *Ann. di nevrol.* Napoli, 1904, XXII, p. 402.
- LETINOIS. — Recherches sur la structure et sur le fonctionnement du système nerveux dans la rage paralytique du lapin. Th. de Bordeaux, 1894-95.
- M. LOWDEN. — Voir W. Williams et M. Lowden.
- L. LUZZANI. — La dimostrazione del parassita specifico in un caso di rabbia nell' uomo. *Gaz. med. ital.* Torino, 1904, LV, p. 61.
- Zur diagnose der Tollwuth. *Zeitschr. f. hyg. med. Infect. Krankh.* Leipz. 1905, XLIX, p. 305.
- L. LUZZANI et MACCHI. — Sulla diagnosi della rabbia. *Gazz. med. ital.* Torino, 1904, LV, p. 241.
- MANOUÉLIAN. — Contribution à l'histologie pathologique de la rage à virus fixe. *C.-R. Soc. de biologie*, 10 nov. 1906.
- Note sur l'existence des produits de dégénérescence cellulaire rappelant les corps de Negri. *C.-R. Acad. sciences*, CXLV, 24 fév. 1908.
- V. MARZOCHI. — Contributo alla questione della specificita dei corpi di Negri; osservazioni sull' avelenamento da stricnina e sull' infezione tetanica. *Arch. per. la sc. med.* Torino, 1904, XXVIII, p. 85.
- A. NEGRI. — Contributo allo studio dell' eziologia dello rabbia. *Boll. d. soc. med. chirur. di Pavia*, 1903, p. 88; *R. Ist. Lomb. di sc. e lett. Rendic.* Milano, 1903, 23, XXXVI, p. 512; *Zeitschr. f. hyg. und Infections Krankh.* Leipz. 1903, XLIII, p. 507.
- Sull' eziologia della rabbia. *Riv. crit. di clin. med.* Firenze, 1903, IV, p. 685.
- Sull' eziologia della rabbia sperimentale. *Arch. di biol.* Firenze, 1903, LVII, p. 772.
- Sull' eziologia della rabbia; la diagnosi della rabbia in base ai nuovi reperti. *Boll. d. Soc. med. chirur. de Pavia*, 1903, p. 229.

- Sull' eziologia della rabbia; la dimostrazione del parassita specifico nell' infezione rabida degli necelli. *Boll. d. Soc. med. chirur. di Pavia*, 1903, p. 22.
- Sull' eziologia della rabbia; sulla morfologica e sul ciclo evolutivo del parassita specifico. *Boll. d. Soc. med. chirurg. di Pavia*, 1905, p. 321.
- Sulla morfologica e sul ciclo evolutivo del parassita della rabbia. *Rendic. d. R. Acad. dei Lincei*, 1907, XVI, p. 800.
- ORSOS. — A lyssànàl elöforduló Negri, fele testecsekröl. *Orvosi hetil.* Budapest, 1906, I, p. 603.
- PACE. — Sopra alcune speciali formazioni eosinophile, simulante i corpi di Negri, nelle cellule dei gangli cerebrospinali dell' uomo idrofobo. *Riform. med.* Palermo-Napoli, 1904, XX, p. 673.
- POOR (D.-W.). — Pathological studies in rabies. *Proceed of the N.-Y. pathot. Society*, oct. 1904, IV, n. 5.
- SCAVOLETTO-MATERAZZI (C.). — Importanza dei corpi di Negri nella diagnosi pratica della rabbia. *Gass. d. osp.* Milano, 1905, XXVI, p. 1393.
- SCHIFFMANN (J.). — Zur Kenntniss der Negrischen Tollwuth Körperschen. *Ztschr. f. Hyg. und Infections Rv.* Leipzig, 1906, LII, p. 199.
- SCHÜDER. — Der Negrische Erreger der Tollwuth. *Deutsche med. Wochensch.* Leipz. und Berl., 1903, XXIX, p. 700.
- STEFANESCO. — La présence des corps de Negri dans les glandes salivaires des chiens enragés. *Compte rendu de la Soc. de biol.*, 1907, XLII, p. 886.
- VESTEA (A. di). — De' più recenti studii circa la natura del virus rabido. *Giorn. ital. d. sc. med.* Pisa, 1903, I, p. 94.
- VOLPINO (G.). — Sopra alcuni reperti morfologici nelle cellule nervose di animali affetti da rabbia sperimentale. *Gior. d. r. Acad. di med.* Torino, 1904, IX, p. 373.
- Sulla diagnosi istologica della rabbia. *Rev. d'ig. e san. pubb.* Torino, 1904, XV, p. 20.
- Sulla struttura dei corpi descritti da Negri nella rabbia. *Arch. per le sc. med.* Torino, 1904, XXVIII, p. 133.

- Sulla struttura dei corpuscoli continuti nell' interno dei corpi di Negri. *Rev. d'ig. e san. pubb.* Torino, 1904, XV, p. 843.
- WAY (C.). — The Negri bodies and the diagnosis of rabies. *Ann. Vet. Rev.* N.-Y. XXIX, p. 937.
- WILLIAMS (Anna W.). — Negri bodies with special reference to diagnosis. *Proc. N.-Y. Path. Soc.*, 1906, V, p. 155.
- WILLIAMS (Anna W.) et LOWDEN (M.). — The etiology and diagnosis of hydrophobia. *I. Infect. Dis.* Chicago, 1906, III, p. 452.
- Bulletin de l'Institut Pasteur.* Paris, 1904, 1905, 1906, 1907, 1908.

LÉGENDE DES FIGURES

FIG. 1. — Schéma du corps de Negri : 1. Membrane d'enveloppe. 2. Zone intermédiaire. 3. Masse éosinophile formée de vacuoles. 4. Vacuole. 5. Corpuscule de Volpino. 6. Protoplasma cellulaire.

FIG. 2. — Grande cellule pyramidale de la corne d'Ammon de vache, renfermant un assez grand nombre de corps de Negri. Col. de Fazoti (Reichert. ocul. 4, hom. immers. 1/12).

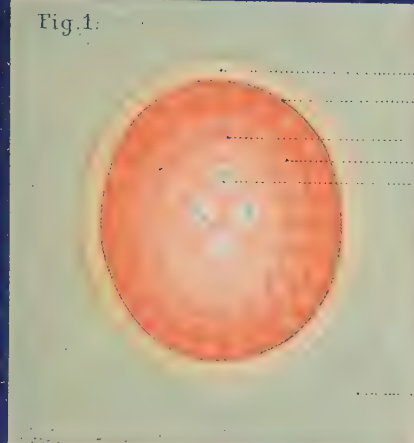
FIG. 3. — Grande cellule pyramidale de la corne d'Ammon du chien. Corps de Negri avec corpuscule de Volpino en anneau. Col. de Giemsa (Reichert. ocul. 4, hom. immers. 1/12).

FIG. 4. — Grande cellule pyramidale de la corne d'Ammon de vache. Corps de Negri assez volumineux avec corpuscules de Volpino. Col. de Fazoti (Reichert. ocul. 4, hom. immers. 1/12).

FIG. 5. — Coupe d'un vaisseau de la circonvolution de l'hippocampe de vache renfermant des masses éosinophiles. Col. de Fazoti (Reichert. ocul. 4, hom. immers. 1/12).

FIG. 6. — Grande cellule pyramidale de la corne d'Ammon de lapin inoculée avec la rage des rues, avec corps de Negri en forme de navette. Col. de Fazoti (Reichert. ocul. 4, hom. immers. 1/12).

Fig.1.



1
2
3
4
5

6

Fig.2.

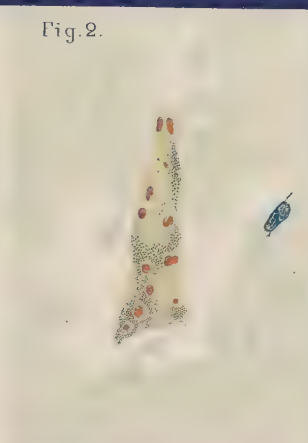


Fig.3.



Fig.4.



Fig.5.

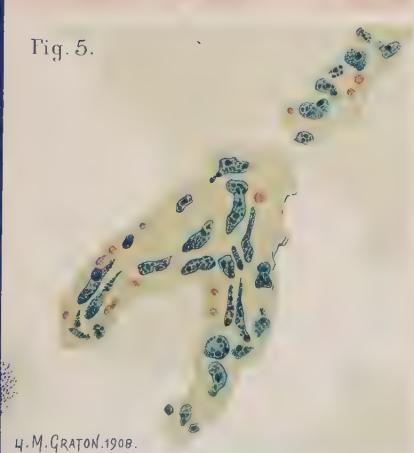


Fig.6.



4. M. GRATON. 1908.

